流化床技术制备难溶性药物 XNW14010 固体分散体的处方开发及工艺放大

刘颖慧，张　雾，李　宝，朱金莲，王文贵
（苏州信诺维医药科技股份有限公司，江苏苏州　215100）

摘要：采用流化床技术，以甘露醇颗粒为底物，制备了 KRAS G12C 蛋白共价结合抑制剂 XNW14010（**1**）的固体分散体，并通过单因素试验优化了载体种类、载体占比及甘露醇颗粒用量。所得优化处方为：载体选择 PVP-VA64，且 **1**、PVP-VA64、甘露醇颗粒的质量比为 1 ∶ 1 ∶ 1.2。通过对关键工艺参数进行优化，在 GMP 车间进行了 **1** 固体分散体的工艺放大。PXRD 表征结果显示，**1** 在固体分散体中以无定型态存在；SEM 结果显示，**1** 固体分散体颗粒呈类球形，均匀层积在甘露醇颗粒上。并且，所得 **1** 固体分散体颗粒休止角小于 40°，适宜继续制成片剂。基于此，进行了 **1** 固体分散体片剂的放大生产。体外溶出试验中，**1** 固体分散体片剂在 pH 6.8 的 PBS 中 10 min 溶出率时接近 100%。以 Beagle 犬为模型的体内试验表明，**1** 固体分散体片剂的药物体内暴露量是 **1** 片剂的 8 倍。

关键词：XNW14010；难溶性药物；无定型；固体分散体；片剂；溶出度；药物动力学；流化床技术；工艺放大
中图分类号：R944.9；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)07-0956-09
引用：刘颖慧 , 张　雾 , 李　宝 , 等 . 流化床技术制备难溶性药物 NW14010 固体分散体的处方开发及工艺放大 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, 55(7) : 956-964.　DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.07.009

Formulation Study and Process Scale-up of Solid Dispersions of Poorly Soluble Drug XNW14010 by Fluidized-bed Technology

LIU Yinghui, ZHANG Ji, LI Bao, ZHU Jinlian, WANG Wengui
(*Evopoint Biosciences Co., Ltd., Suzhou 215100*)

ABSTRACT: The solid dispersions of a KRAS G12C covalent inhibitor, XNW14010, were prepared by fluidized-bed technology with mannitol particles as the substrates. The type and amount of the carriers and the amount of mannitol particles were optimized by the single factor experiments. The optimal formulation was using poly(vinylpyrrolidone-*co*-vinyl-acetate) (PVP-VA64) as the carriers, and the mass ratio of **1**-PVP-VA64-mannitol particles was 1 ∶ 1 ∶ 1.2. By exploring and optimizing the key process parameters, the process of **1** solid dispersion was scaled up in the GMP workshop. The PXRD characterization results showed that **1** existed in an amorphous state in the solid dispersions. The SEM observation revealed that the solid dispersion particles were spherical in shape and formed an even coating layer around the mannitol substrate. Moreover, the angle of repose of the solid dispersion particles was less than 40°, making it suitable for further mixing and tableting. Based on this, a scale-up production of **1** solid dispersions-based tablets was successfully developed. In the *in vitro* dissolution test, the dissolution rate at 10 min of **1** from the solid dispersions-based tablets was close to 100% in pH 6.8 PBS. An *in vivo* experiment was carried out with Beagle dog as a model. The results showed that the drug exposure of **1** from the solid dispersions-based tablets was 8 times higher than that of **1** tablets.

Key Words: XNW14010; poorly soluble drug; amorphous; solid dispersion; tablet; dissolution; pharmacokinetics; fluidized-bed technology; process scale-up

随着越来越多药物新靶点的发现，候选药物的相对分子质量、结构复杂度不断增加，水溶性普遍较差，导致口服生物利用度较低，已成为早期制剂开发的巨大挑战[1—2]。无定型固体分散体（amorphous solid dispersions，ASD）可有效提高水难溶性药物的溶解度、溶出度和体内生物利用度，近年来已发展了各种制备技术，如喷雾干燥、热熔挤出等，并在创新药制剂开发中获得了应用[3—5]。目前，基于候选药物理化性质的差异、剂型制备工艺的复杂性及生产成本，深入研究固体分散体的制剂工艺技术及其工艺放大仍具有重要意义和紧迫性。

化合物 XNW14010（**1**，化学结构如图 1 所示）是本公司自主开发的一种高选择性小分子 KRAS G12C 蛋白共价结合抑制剂[6]，对该蛋白突变的肿瘤有抑制作用。同靶点药物（索托拉西布，sotorasib，美国安进公司）已于 2021 年 5 月被 FDA 批准上市，突破了该靶点“不可成药”的限制。

1 在水中的溶解度较低，约 0.1 mg/mL，溶解性呈非 pH 依赖性；**1** 可溶于有机溶剂如乙醇、甲醇，较易溶于丙酮。**1** 以晶体形式口服给药，在动物体内的暴露量较低。因此，拟进行 **1** 固体分散体的处方开发与工艺放大，以期为水难溶性药物固体分散体制剂的开发提供新的思路和借鉴。

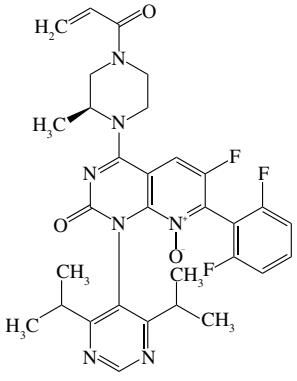


图 1 1 化学结构式

Fig.1 Chemical Structure of **1**

收稿日期：2023-08-30

作者简介：刘颖慧（1985—），女，硕士研究生，专业方向：难溶性创新药物增溶与新剂型研究。

E-mail：yinghui.liu@evopointbio.com

1 在 100 ℃就开始降解，故不宜采用热熔挤出技术；而喷雾干燥需要进行二次干燥，工艺复杂、耗时长[7—8]。采用流化床技术制备固体分散体，制备过程[9]是将药物与高分子载体共同溶于合适的溶剂中，再用流化床装置将该溶液喷于颗粒状辅料表面，最后干燥除去溶剂。该法操作温度较低，后续剂型制备简单、快速，优势明显。因此，本研究采用流化床技术制备 **1** 的固体分散体，使 **1** 层积在甘露醇颗粒上，后续再压制成片剂；该工艺简单，较适宜 **1** 大规格制剂的快速开发。

1 仪器与试药

GPCG2 型流化床（德国 Glatt 公司）；LAB 2 型流化床（德国 BOSCH 公司）；D8 ADVANCE A25 型 X 射线衍射仪（德国 Bruker 公司）；Regulus 8230 型扫描电镜（日本 Hitachi 公司）；708DS 型智能溶出度实验仪、1260 型高效液相色谱仪和 7890B+7697A 型气相色谱仪［配备氢火焰离子化检测器（flame ionization detector，FID）］（美国 Agilent 公司）；HBD-200 型实验室料斗混合机（南通贝特医药机械有限公司）；ZP-14 型旋转式压片机（北京新龙立科技有限公司）。

1 原料药（苏州信诺维医药科技股份有限公司，含量 99.3%，批号 100102）；甲苯磺丁脲（内标，Sigma-Aldrich 公司，含量 99.9%，批号 BCBV8457）；聚乙烯己内酰胺 - 聚乙酸乙烯酯 - 聚乙二醇接枝共聚物（商品名 Soluplus，批号 30722224U0）、乙烯基吡咯烷酮及乙酸乙烯酯共聚物（PVP-VA64，批号 65445188Q0）（德国 BASF 公司）；醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS，日本信越化学工业株式会社，型号 MG，批号 5053072）；甘露醇颗粒（法国 Roquette 公司，型号 200 SD，白色结晶性粉末，大于 30 μm 的应不低于 90%，大于 140 μm 的应不低于 45%，大于 300 μm 的应不高于 10%，批号 EM47G）；微晶纤维素（MCC，型号 PH-112，批号 92019C）、交联羧甲纤维素钠（CCMC-Na，批号 TN19833052）（美国 DuPont 公司）；无水乳糖（德国美剂乐集团，型号 DuraLac® H，批号 L011-19-805）；胶态二氧化硅（德国 Evonik 公司，型号 AEROSIL 200，批号 150032184）；硬脂富马酸钠（德国 JRS 集团，批号 2427）；丙酮（国药集团化学试剂有限公司）。

Beagle 犬（雄性），体质量为 9.80 ～ 12.00 kg，购自上

海新冈动物厂，动物质量合格证编号：20170006000135，动物使用许可证编号：SYXK（沪）2018-0025，伦理审批号为19130-21017。

2 方法与结果

2.1 1 固体分散体的处方研究

高分子载体种类对药物的分布、物理相态及稳定性有关键性的影响。本研究选取在固体分散体中应用较多、安全性较好及易获得的高分子载体材料：PVP-VA64、HPMCAS 和 Soluplus，分别制备固体分散体。底物选择甘露醇颗粒，粒度均匀，流动性及可压性较好，不易吸潮，比表面积较大，利于后续混合及压片工艺操作。溶剂选择丙酮，**1** 和载体材料均较易溶，在干燥时易于挥发。

2.1.1 1 固体分散体制备

1 溶液的配制：称取 **1** 原料药 30 g、载体 60 g，加至丙酮约 600 g 中，室温搅拌使溶解，得澄清溶液，待用。

1 固体分散体的制备：称取甘露醇颗粒 100 g，加至流化床中，预热至 40 ℃，开始喷液（流化床参数：进风温度 60 ℃，进风风量 15 m^3/h，喷液速度 5 ～ 10 g/min，雾化压力 150 kPa，物料温度 35 ～ 45 ℃）；喷液结束后，继续干燥 15 min，收集流化床中物料，即得 **1** 固体分散体。

按上述制备过程，分别制备 3 种不同载体的 **1** 固体分散体。

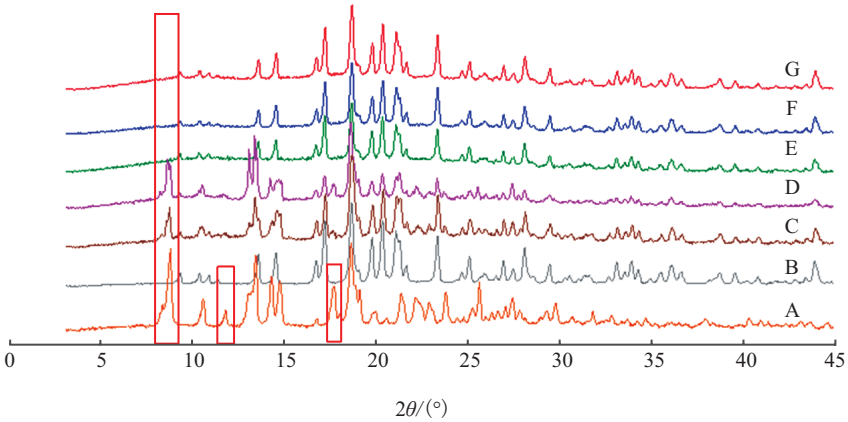
2.1.2 PXRD 分析

分别取 **1**、甘露醇、物理混合物（**1**、载体和甘露醇，质量比为 1 ∶ 2 ∶ 3.33）及 3 种不同载体的 **1** 固体分散体适量，加至样品盘上进行测试。测试条件：辐射源 Cu K_α，电压 40 kV，电流 40 mA，步长 0.02°，2θ 扫描范围 3° ～ 45°。各样品的 PXRD 图谱如见图 2 所示。

3 种载体材料 PVP-VA64、HPMCAS、Soluplus 均为无定形高分子结构，无晶体衍射特征峰。由图 2 可见：**1** 有较明显的晶体衍射特征峰，为结晶态；甘露醇也有晶体衍射峰。**1** 晶体的部分衍射特征峰（2θ 值分别为 8.8°、11.8°、17.7°）与甘露醇的晶体衍射峰不重合。2 种物理混合物的衍射图谱中都显示出甘露醇与 **1** 的晶体衍射峰，为二者的简单叠加。**1** 固体分散体的图谱中，**1** 晶体的特征峰均消失，表明所得固体分散体中 **1** 均以无定型态存于各载体中。

2.1.3 动态溶解度测定

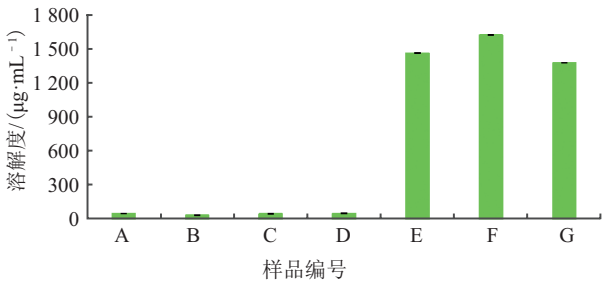
取过量的 **1**、物理混合物（同“**2.1.2**”项）及 3 种不同载体的 **1** 固体分散体，分别加至 pH 6.8 的 PBS 中，置（37±1）℃恒温摇床中振摇，于 2 h 时取样离心。取上清液进行测定，计算 **1** 的动态溶解度。结果如图 3 所示。



A—**1**；B—甘露醇；C—**1**、PVP-VA64、甘露醇颗粒的物理混合物；D—**1**、HPMCAS、甘露醇颗粒的物理混合物；E—**1** 固体分散体（PVP-VA64 为载体）；F—**1** 固体分散体（HPMCAS 为载体）；G—**1** 固体分散体（Soluplus 为载体）。

图 2 不同样品的 PXRD 图谱

Fig.2 PXRD Patterns of Different Samples



A—**1**；B—**1**、HPMCAS、甘露醇颗粒的物理混合物；C—**1**、PVP-VA64、甘露醇颗粒的物理混合物；D—**1**、Soluplus、甘露醇颗粒的物理混合物；E—**1** 固体分散体（HPMCAS）；F—**1** 固体分散体（PVP-VA64）；G—**1** 固体分散体（Soluplus）。

图3 1、物理混合物和1固体分散的体动态溶解度（*n*=3）

Fig.3 Dynamic Solubilities of **1**, Its Physical Mixtures and Solid Dispersions（*n*=3）

动态溶解度测定结果表明，各物理混合物的动态溶解度与 **1** 没有明显差别；而 3 种 **1** 固体分散体的溶解度均显著提高，其中以 PVP-VA64 为载体的 **1** 固体分散体提高最显著，溶解度比其物理混合物提高了 35 倍。

2.1.4 **1** 固体分散体的稳定性考察

分别取 3 种 **1** 固体分散体适量，置高密度聚乙烯瓶中，密封，置 40 ℃ / 相对湿度（RH）75％条件下进行稳定性考察，分别于 0、1 个月取样，检测有关物质含量。

结果显示：以 HPMCAS 为载体的 **1** 固体分散体杂质增加比较明显，0、1 个月时总杂分别为 1.97％和 2.74％；以 PVP-VA64 为载体的 **1** 固体分散体 0、1 个月时总杂分别为 1.93％和 2.13％；以 Soluplus 为载体的 **1** 固体分散体 0、1 个月时总杂分别为 1.92％和 1.84％。

2.1.5 载体用量

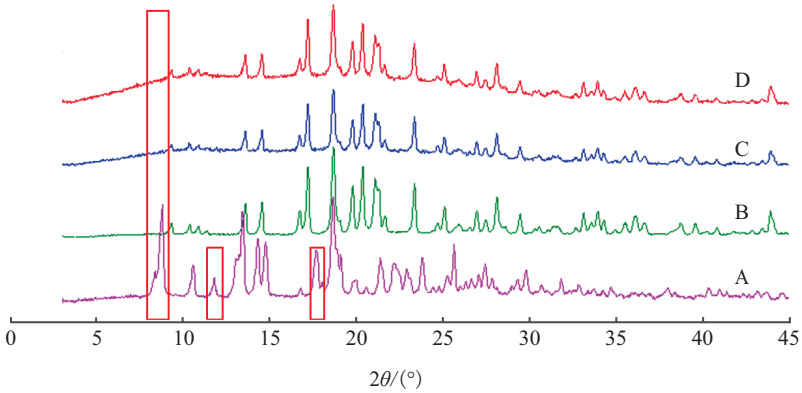
综合上述研究结果，确定 **1** 固体分散体的载体为 PVP-VA64，照“**2.1.1**”项下方法制备 **1** 与 PVP-VA64 质量比分别为 1 ∶ 2 和 1 ∶ 1 的固体分散体，并表征所得制品的 PXRD 特征。结果如图 4 所示。

由图 4 可见，不同载药比例的固体分散体图谱中，**1** 晶体的衍射特征峰（2*θ* 值分别为 8.8°、11.8°、17.7°）均消失，提示 **1** 均以无定型存在。后续试验中 **1** 与 PVP-VA64 质量比选择为 1 ∶ 1。

2.1.6 丙酮残留量对 **1** 固体分散体稳定性的影响

有机溶剂残留量可能会影响固体分散体的物理及化学稳定性、患者用药安全性及生产工艺的开发。

照“**2.1.1**”项下方法制备 **1** 与 PVP-VA64 质量比为 1 ∶ 1 的 **1** 固体分散体，通过控制干燥时间，分别得到丙酮残留量不同（高丙酮含量为 1％，低丙酮含量为 0.1％）的制品，置高密度聚乙烯瓶中，密封。分别置 60 ℃条件下进行稳定性考察，放置 10 d 时取样，检测有关物质含量。结果显示，高、低丙酮残留量样品中的总杂分别为2.80％和3.00％，



A—**1**；B—甘露醇；C—**1** 与 PVP-VA64 质量比为 1 ∶ 2 的固体分散体；D—**1** 与 PVP-VA64 质量比为 1 ∶ 1 的固体分散体。

图 4 1、甘露醇和 1 固体分散体的 PXRD 图谱

Fig.4 PXRD Patterns of **1**, Mannitol and **1** Solid Dispersions

无明显差异。

2.1.7 甘露醇颗粒用量

甘露醇颗粒用量会影响 **1** 固体分散体的粉体学性质，如流动性等，进而影响后续物料混合和压片工艺的顺畅性。

照“**2.1.1**”项下方法制备 **1** 与 PVP-VA64 质量比为 1 ∶ 1、**1** 与甘露醇颗粒质量比分别为 1 ∶ 3、1 ∶ 2、1 ∶ 1.2、1 ∶ 1 的固体分散体，并测定所得固体分散体颗粒的休止角。结果分别为 34.0°±1.7°、35.0°±2.0°、36.0°±1.5° 和 43.0°±2.5°（n=3）。可见，当 **1** 与甘露醇颗粒比例为 1 ∶ 1 时，所得制品的休止角 > 40°，流动性欠佳，不利于后续混合压片工艺操作。但底物甘露醇颗粒用量增加，会相应降低载药量。为使载药量尽可能高、尽量减小片重，确定 **1** 与甘露醇颗粒的质量比为 1 ∶ 1.2。

2.2 **1** 固体分散体的工艺放大研究

综合“**2.1**”项下的优化结果确定，**1** 固体分散体的载体为 PVP-VA64，且 **1**、PVP-VA64、甘露醇颗粒的质量比为 1 ∶ 1 ∶ 1.2。本项继续进行工艺放大研究。

2.2.1 **1** 溶液稳定性

根据确定的处方，称取 **1** 和 PVP-VA64 适量，加至丙酮中，室温下搅拌溶解。将所得的澄清溶液密封，于室温下放置，分别于 0、24 及 48 h 时取适量，检测有关物质含量。结果表明，0、24、48 h 时测得的总杂分别为 0.98%、1.01%、1.01%，可见有关物质含量无明显变化，**1** 溶液稳定性较好，易于工艺放大时操作。

2.2.2 工艺参数的优化

采用生产型流化床，底喷装置，在 GMP 车间进行批中试放大，对进风风量、进风温度、喷液速度、雾化压力等关键参数进行摸索。

1 溶液的配制：取 **1**（1.4 kg）、PVP-VA64（1.4 kg），加至丙酮（10 kg）中，室温下搅拌使溶解，得澄清溶液，待用。

1 固体分散体的制备：取处方量甘露醇颗粒（1.68 kg），加至流化床底缸中，预热至 40 ℃，开始喷液。流化床参数：进风温度（60±10）℃，进风风量 80 ～ 100 m^3/h，喷液速度 50 g/min，雾化压力 150 kPa，物料温度 30 ～ 45 ℃。喷液结束后继续在 60 ℃干燥 30 min，干燥结束后收集流化床中物料，即得 **1** 固体分散体。

在以上工艺参数下，所得固体分散体颗粒收率为 95%，**1** 含量为 103.9%，有关物质均符合拟定质量标准（单杂小于 0.3%，总杂小于 3%），固体分散体中 **1** 为无定型态，但丙酮残留量近 1%，高于拟定质量标准（0.5%以下）。虽然上述试验表明，丙酮残留量为 1%时不影响 **1** 固体分散体的稳定性，但考虑到患者的用药安全性，希望通过优化工艺参数降低制品中丙酮的残留量。

在批量保持不变的情况下，参照上述工艺参数，降低喷液速度至 40 g/min，增大雾化压力至 180 kPa，提高干燥温度至 65 ℃，延长干燥时间至 60 min。测定所得制品中的丙酮残留量，结果为 0.49%，符合拟定质量标准。

在此基础上，采用相同的工艺参数，在 GMP 条件（中试）下继续生产 2 批相同批量的 **1** 固体分散体。将前后生产的 3 批 **1** 固体分散体分别命名为：放大批①、放大批②、放大批③，测得其中丙酮残留量分别为 0.49%、0.47%、0.41%，均在控制标准 0.5%以下。继续进行以下试验。

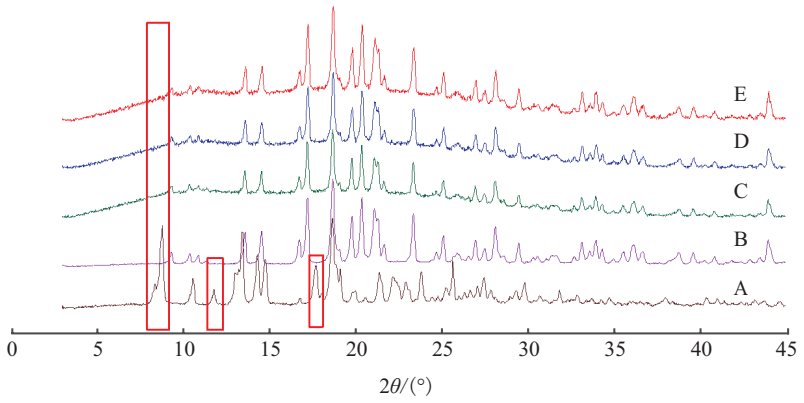
2.2.3 中试产品的质量分析

2.2.3.1 PXRD 分析

取放大批 **1** 固体分散体适量，分别照“**2.1.2**”项下测试条件进行 PXRD 表征，结果如图 5 所示。可见，中试产品图谱中 **1** 晶体的衍射特征峰消失（2θ 值为 8.8°、11.8°、17.7°），提示放大批固体分散体中 **1** 仍以无定型态存在。

2.2.3.2 微观形貌分析

分别取甘露醇颗粒和 3 批中试规模的 **1** 固体分散体，在光学显微镜的清晰视野下将颗粒切开，然后喷金，使用 SEM 观察各样品形貌。结果（图 6）显示，**1** 固体分散体颗粒外观呈近球形；剖面照片显示固体分散体层与底物甘露醇颗粒层的界面清晰可见，固体分散体层较紧实、均匀，具有一定的厚度，提示利用流化床技术能顺利层积在甘露醇颗粒底物



A—**1**；B—甘露醇；C—放大批①；D—放大批②；E—放大批③。

图 5 1、甘露醇和中试产品的 PXRD 图谱

Fig.5 PXRD Patterns of **1**, Mannitol and the Pilot-scale Products

上。整体而言，**1** 固体分散体颗粒的外观形态较为理想。

2.2.3.3 粒度分布

通过振动筛分法分析3批中试产品的粒度分布，结果如图 7 所示。

3 批放大批 **1** 固体分散体的颗粒筛分数据结果显示，大部分颗粒分布在较理想的区间，粒度分布较窄，易与外加物料混合均匀；批次间的颗粒分布展现出较高的一致性。3 批固体分散体颗粒的卡尔系数分别为 11.9%、13.9%、14.1%，流动性较佳，较利于后续直接压片工艺操作。

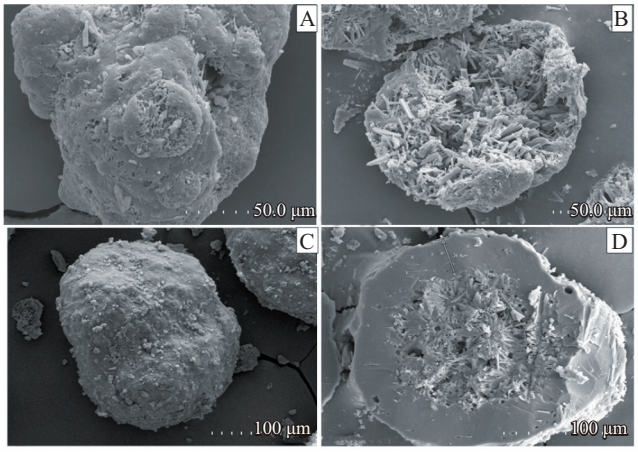
2.3 片剂的制备及体外评价

2.3.1 1 片剂的制备

设计每片含 **1** 100 mg。称取 **1** 原料药 30 g、MCC 12 g、无水乳糖 11.4 g、CCMC-Na 2.4 g、胶态二氧化硅 0.6 g、硬脂富马酸钠 0.6 g，混匀后干法制粒，经粉碎后再加入 CCMC-Na 2.4 g 和硬脂富马酸钠 0.6 g，总混后，压制成 8 mm 的圆形片，片重控制在 200 mg，硬度为 70 N。

2.3.2 1 固体分散体片剂的制备

在 GMP 车间生产型设备上，使用“**2.2.2**”项下的放大批 **1** 固体分散体颗粒分别制备片剂。设计每



A—甘露醇颗粒表面（×1 000）；B—甘露醇颗粒剖面（×600）；C—**1** 固体分散体颗粒表面（×400）；D—**1** 固体分散体颗粒剖面（×500）。

图 6 甘露醇和 1 固体分散体的 SEM 照片

Fig.6 SEM Images of Mannitol and **1** Solid Dispersion

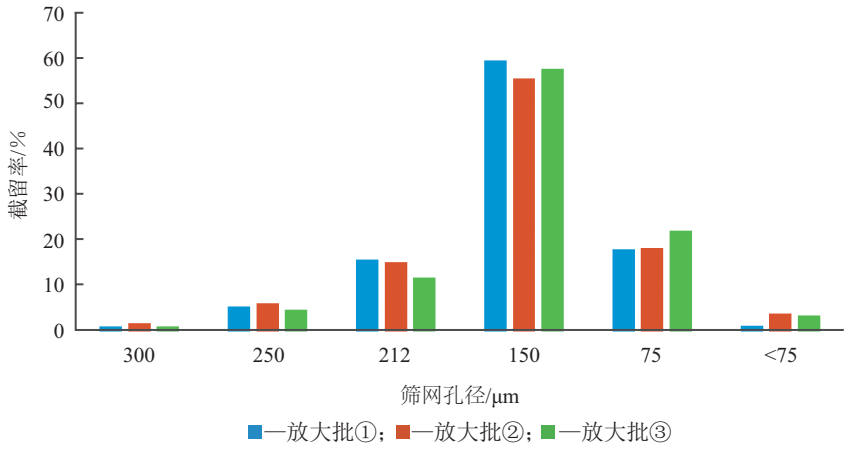


图 7　3 批中试 1 固体分散体的粒度分布

Fig.7　Particle Size Distribution of Three Batches of the Pilot-scale **1** Solid Dispersions

片含 **1** 100 mg，放大批量为 1.4 万片，根据 **1** 固体分散体颗粒的收率，计算并称取适量 MCC（35%）、CCMC-Na（4%）、胶态二氧化硅（1%），过 425 μm 筛网后加至混合桶中，于 20 r/min 下混合 10 min，再加入硬脂富马酸钠（1%），继续混合 5 min。混合结束后转移物料至压片机中，采用 17 mm×8.6 mm 异形冲压制片剂，片重控制在 600 mg，硬度控制在 110 N。

2.3.3　体外溶出曲线的测定

照 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法），以 pH 6.8 的 PBS 900 mL 为溶出介质，在转速 75 r/min、(37±0.5)℃的条件下试验。分别于 5、10、15、30、45、60 min 时取样 5 mL（同时补充同温、等量介质），经 0.45 μm 聚四氟乙烯膜过滤，弃去初滤液 3 mL，取续滤液作为供试品溶液，采用 HPLC 法测定，色谱条件如下。

色谱条件：色谱柱 Waters XBridge C_{18} 柱（4.6 mm×100 mm，3.5 μm）；流动相 30 mmol/L 乙酸铵溶液和乙腈（体积比 60 ∶ 40），等度洗脱；检测波长 262 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。

在该色谱条件下，**1** 质量浓度（c）为 5.5～130 μg/mL 时与峰面积（A）线性关系良好，相关系数（r）为 1.000 0；专属性试验中，片剂辅料对测定无干扰；重复性试验 RSD 为 2%。上述结果表明，本方法专属性、精密度均满足定量分析的要求。

溶出试验结果（如图 8）显示：**1** 片剂的溶出速度很慢，60 min 时溶出率约 20%；**1** 固体分散体片剂溶出速率大幅加快，10 min 时溶出率接近 100%，且 3 批中试产品的溶出行为基本一致。

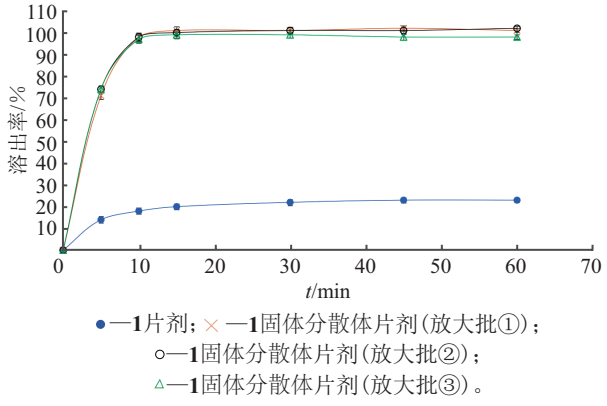


图 8　不同批次片剂在 pH 6.8 的 PBS 中的溶出曲线（n=6）

Fig.8　Dissolution Curves of Different Batches of the Tablets in pH 6.8 PBS (n=6)

2.4　药动学研究

2.4.1　试验方案

将 8 只健康的 Beagle 犬（雄性），随机分为 2 组，每组 4 只。给药前禁食过夜，给药后 4 h 恢复进食。Beagle 犬经口灌胃，单次给予 **1** 片剂或 **1** 固体分散体片剂，给药剂量为每只 400 mg。分别于给

药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h 时经颈静脉穿刺采血约 1 mL，置含乙二胺四乙酸二钾抗凝剂的采血管中，2 h 内离心［(2 200×*g*) 10 min］分离血浆，血浆样品在分析前存放于超低温冰箱内。

2.4.2 样品预处理及检测方法

取血浆样品，加入内标工作液（用乙腈配制成质量浓度为 100 ng/mL）300 μL，涡旋混匀，4 ℃离心（18 000×*g*）7 min，取上清液 100 μL，加至 96 孔板中，再加入 70%乙腈水溶液 100 μL，涡旋混匀。采用 LC-MS/MS 进行分析。色谱和质谱条件如下。

色谱条件：色谱柱 ACQUIPY UPLC® BEH C_{18} 柱（2.10 mm×50 mm，1.7 μm）；流动相 0.1%甲酸的水溶液和 0.1%甲酸的乙腈溶液（体积比 70 ∶ 30）；流速 0.55 mL/min；柱温 45 ℃；进样量 1 μL。

质谱条件：离子源 电喷雾电离源；检测模式 正离子模式，多反应监测；监测离子对 *m/z* 608.3 → *m/z* 319.2（**1**）和 *m/z* 271.1→*m/z* 172.0（内标）；离子喷雾电压 5 500 V；离子源温度 550 ℃。

本方法专属性强，**1** 质量浓度为 5 ～ 2 000 ng/mL 时线性关系良好，不同质量浓度水平 **1** 的回收率为 95.0%～ 105.0%（*n*=3），适用于 Beagle 犬血浆内 **1** 的测定。

2.4.3 药动学研究结果

以取样时间为横坐标、**1** 的血浆浓度为纵坐标，绘制 Beagle 犬的血药浓度 - 时间曲线。结果如图 9 所示。采用 Phoenix WinNonlin 7.0（美国 Pharsight 公司）软件以非房室模型计算主要药动学参数，结果如表 1 所示。

结果表明：**1** 片剂在 Beagle 犬体内的暴露量较低，个体吸收差异大；**1** 固体分散体片剂在 Beagle 犬体内 **1** 的暴露量显著提高，$AUC_{0\to t}$ 是 **1** 片剂的近 8 倍。

3 讨论

本研究通过流化床技术，以甘露醇颗粒为底物，使 **1** 固体分散体层积在多孔性、面积较大的颗粒状辅料上。通过单因素试验，确定了 **1** 固体分散体的载体类别、载体占比及甘露醇颗粒用量。表征结果显示，固体分散体中 **1** 为无定型态。通过对关键工艺参数的摸索和优化，在 GMP 车间的生产型设备上成功进行了连续 3 批 **1** 固体分散体的放大生产。结果显示，本工艺顺畅且稳定、可控，所制备的固体分散体颗粒粉体学性质较佳，利于后续混合和压片操作。继而进行了 3 批 **1** 固体分散体片剂的放大生产，实现了从小试到放大的成功转移。所制备的 **1** 固体分散体片剂相较于 **1** 片剂，溶出度显著增加，在 Beagle 犬体内的暴露显著提高，表现出较佳的体内吸收行为。

尽管目前国内还没有采用该技术的相关产品上市，但本研究展示出采用流化床技术制备难溶性药物固体分散体并实现商业化的可行性，该技术所得颗粒便于后续剂型的制备，具有令人鼓舞的开发前景。

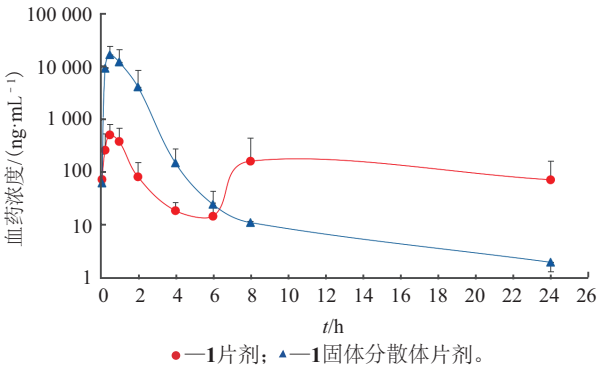


图 9 Beagle 犬经口灌胃给予不同片剂后 1 的血药 - 时曲线（*n*=4）

Fig.9 Plasma Drug Concentration-time Curves of **1** in Beagle Dogs after Oral Administration of Different Tablets (*n*=4)

表 1 Beagle 犬灌胃给予不同片剂后 1 在体内的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，*n*=4）

Tab.1 Main Pharmacokinetic Parameters of **1** in Beagle Dogs after Oral Administration of Different Tablets ($\bar{x}\pm s$, *n*=4)

参数	**1** 片剂	**1** 固体分散体片剂
t_{max}/h	0.44±0.13	0.50
c_{max}/(ng·mL^{-1})	504.80±288.12	16 158.95±7 058.50
$AUC_{0\to t}$/(ng·mL^{-1}·h)	2 957.06±2 439.16	23 172.30±15 621.03

参考文献：

[1] BENET L Z. The role of BCS (biopharmaceutics

classification system）and BDDCS（biopharmaceutics drug disposition classification system）in drug development［J］. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(1): 34-42.

［2］ 陈跃杰 , 朱　丹. 非晶固体分散体技术的研究现状［J］. 中国药物评价 , 2021, **38**(1): 14-18.

［3］ KANIKKANNAN N. Technologies to improve the solubility, dissolution and bioavailability of poorly soluble drugs［J］. *J Anal Pharm Res*, 2018, **7**(1): 11-12.

［4］ 罗怡婧 , 黄桂婷 , 郑　琴 , 等. 药物固体分散体回顾与展望［J］. 中国药学杂志 , 2020, **55**(17): 1401-1408.

［5］ 严梦梦 , 吴秀娟 , 朱恒清 , 等. 基于溶解度参数法和差式扫描量热法优化筛选奥拉帕里固体分散体载体［J］. 药学学报 , 2022, **57**(5): 1486-1494.

［6］ 胡永韩 , 李　昕 , 赵金凤 , 等. KRAS G12C 抑制剂化合物及其用途 : 中国 , 113614080A［P］. 2021-11-05.

［7］ 陈巧巧 , 董　爽 , 王东凯. 固体分散体技术的研究进展［J］. 中国药剂学杂志 : 网络版 , 2019, **17**(4): 127-134.

［8］ 吴昊旻 , 张　杰 , 骆敏倩 , 等. 无定形固体分散体的溶出与吸收研究进展［J］. 药学学报 , 2022, **57**(5): 1312-1321.

［9］ MENDONSA N, ALMUTAIRY B, KALLAKUNTA V R, *et al*. Manufacturing strategies to develop amorphous solid dispersions: an overview［J］. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, **55**: 101459.

（上接第 955 页）

强度的骨架材料性质和工艺参数研究［J］. 中国医药工业杂志 , 2023, **54**(3): 383-394.

［9］ SAURÍ J, SUÑÉ-NEGRE J M, DÍAZ-MARCOS J, *et al*. Relationships between surface free energy, surface texture parameters and controlled drug release in hydrophilic matrices［J］. *Int J Pharm,* 2015, **478**(1): 328-340.

［10］ DUAN J Z, RIVIERE K, MARROUM P. *In vivo* bioequivalence and *in vitro* similarity factor (f_2) for dissolution profile comparisons of extended release formulations: how and when do they match?［J］. *Pharm Res*, 2011, **28**(5): 1144-1156.

［11］ 艾博特公司. 双丙戊酸钠的控释制剂 : 中国 , 1335769A［P］. 2002-02-13.

［12］ NOVAK S D, KUHELJ V, VREČER F, *et al*. The influence of HPMC viscosity as FRC parameter on the release of low soluble drug from hydrophylic matrix tablets［J］. *Pharm Dev Technol*, 2013, **18**(2): 343-347.

［13］ PETROVIĆ J, IBRIĆ S, JOCKOVIĆ J, *et al*. Determination of the percolation thresholds for polyethylene oxide and polyacrylic acid matrix tablets［J］. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2009, **19**(5): 359-364.

［14］ TAKIEDDIN M, FASSIHI R. A novel approach in distinguishing between role of hydrodynamics and mechanical stresses similar to contraction forces of GI tract on drug release from modified release dosage forms［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2015, **16**(2): 278-283.

［15］ MASON L M, CAMPIÑEZ M D, PYGALL S R, *et al*. The influence of polymer content on early gel-layer formation in HPMC matrices: the use of CLSM visualisation to identify the percolation threshold［J］. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **94**: 485-492.

［16］ MIRANDA A, MILLÁN M, CARABALLO I. Investigation of the influence of particle size on the excipient percolation thresholds of HPMC hydrophilic matrix tablets［J］. *J Pharm Sci*, 2007, **96**(10): 2746-2756.